



TITLE:

二次性上皮小体機能亢進症に対する活性型ビタミンDパルス療法の経験

AUTHOR(S):

江原, 英俊; 根笹, 信一; 萩原, 徳康; 山田, 徹; 安田, 満;
西野, 好則; 西田, 泰幸; 高橋, 義人; 石原, 哲; 出口, 隆

CITATION:

江原, 英俊 ...[et al]. 二次性上皮小体機能亢進症に対する活性型ビタミンDパルス療法の経験. 泌尿器科紀要 2000, 46(3): 165-168

ISSUE DATE:

2000-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114243>

RIGHT:

二次性上皮小体機能亢進症に対する 活性型ビタミンDパルス療法の経験

平野総合病院泌尿器科 (医長 : 江原英俊)

江原 英俊*, 根笹 信一

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 出口 隆教授)

萩原 徳康, 山田 徹, 安田 満, 西野 好則

西田 泰幸, 高橋 義人, 石原 哲, 出口 隆

A CLINICAL STUDY ON ACTIVE VITAMIN D PULSE THERAPY IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Hidetoshi EHARA and Shin-ichi NEZASA

From the Department of Urology, Hirano General Hospital

Noriyasu HAGIWARA, Tohru YAMADA, Mitsuru YASUDA, Yoshinori NISHINO,

Yasuyuki NISHIDA, Yoshito TAKAHASHI, Satoshi ISHIHARA and Takashi DEGUCHI

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

The oral active vitamin D pulse therapy was performed for 20 chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (2°HPT). Before pulse therapy, all patients showed high-turnover bone diseases, elevated serum alkaline phosphatase (Alp) and elevated serum parathyroid hormone (PTH). They had at least one parathyroid gland detected by ultrasonography. In one patient, serum PTH level did not decrease during three months. In five patients, hypercalcemia was observed so that the pulse therapy was with drawn. Another patient was resistant to the second pulse therapy for recurrence of 2°HPT. Total parathyroidectomy and autotransplantation was performed in these seven patients. The size of parathyroid gland in patients undergoing surgical treatment was significantly larger than those estimated by ultrasonography in patients successfully treated with pulse therapy ($p < 0.005$). In all patients with surgical treatment, the conventional oral active vitamin D therapy was performed with caution to hypercalcemia preoperatively. The preoperative Alp levels decreased compared with those of at the beginning of the pulse therapy. Postoperatively, the total amount of intravenous administered calcium decreased, and serum calcium levels were easily controlled.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 165-168, 2000)

Key words : Secondary hyperparathyroidism, Pulse therapy, Parathyroid gland size

緒 言

二次性上皮小体機能亢進症 (2°HPT) は長期透析例の増加に伴い症例数は年々増加していると考えられる。過剰な上皮小体ホルモン (PTH) は線維性骨炎を始め種々の透析合併症に関与する。慢性腎不全患者では、透析導入前より PTH を定期的に測定し、早期より 2°HPT の予防のために、高 P 血症、低 Ca 血症の是正、活性型ビタミン D (VD) 製剤の使用が標準的治療になってきている¹⁾。しかしながら、通常量の VD では効果がない 2°HPT に対しては、まず VD のパルス療法を行う。パルス療法無効例に対しては超

音波検査下に腫大した上皮小体にエタノールを注入して壊死を図る経皮的エタノール注入療法 (PEIT)²⁾ や、上皮小体全摘除術 (PTX) および摘出上皮小体の一部の自家移植が考慮されている³⁾

今回われわれは一施設で比較的高度な 2°HPT 症例 20 例を経験した。可能なかぎりパルス療法を行い、無効例に対しては PTX を実施する方針で治療した。この 20 例の治療経験に対して臨床的検討を加え、その問題点を報告する。

対 象 と 方 法

1996 年 7 月から 1998 年 8 月まで、平野総合病院にて 2°HPT と診断された男性 13 例、女性 7 例の計 20 例を対象とした。慢性腎不全の原疾患は 19 例が慢性糸球体

* 現 : 岐阜大学医学部泌尿器科学教室

腎炎, 1例が多発性嚢胞腎であった。パルス療法開始時の平均年齢は 51.3 ± 9.9 歳(34~81歳)で, 平均透析期間は 112 ± 54 カ月(27~201カ月)であった。

2°HPT に対してのパルス療法実施基準は, 以下の四項目を満たすものと規定した⁴⁾ 1) 線維性骨炎によると思われる骨 関節痛がある。2) X線検査所見で高回転骨病変を認める。3) 血液検査でC末端PTH (C-PTH) が ≥ 5 ng/ml もしくは intact-PTH が ≥ 500 pg/ml の高値を示し, 骨型優位のアルカリフォスファターゼ (Alp, 基準値: $96 \sim 254$ IU/l) の上昇を認める。4) 頸部超音波検査 (7.5 MHz コンベックス型プローベ使用) で少なくとも1つの腫大した上皮小体を認める。

われわれは 2°HPT に対してパルス療法に 1α -hydroxyvitamin D である alfacalcidol を使用した。治療開始時は, 週2回, 1回 $4 \mu\text{g}$ を透析終了時に内服させた。パルス療法期間中の血清 Ca 値が < 9 mg/dl (以下血清 Ca 値はすべてアルブミン補正した値) の症例では最大 $6 \mu\text{g}$ まで増量した。また, 高 Ca 血症 (≥ 11 mg/dl) をきたした症例では毎週血清 Ca 値を測定しながら1回投与量を減量した。なお, 高 P 血症の予防に沈降炭酸 Ca を1日 $3 \sim 6$ g 毎食中に内服させた。高 Ca 血症をきたした場合には, 沈降炭酸 Ca を減量もしくは中止した。また, 全例とも希釈使用時の Ca^{2+} 濃度が 3.0 mEq/l の透析液を使用した。

パルス療法が有効と判定し終了する場合は, 原則として臨床症状の改善, PTH の低下, C-PTH で 3 ng/ml 以下もしくは intact-PTH で 300 pg/ml 以下と設定した。また, Alp は基準値まで低下することとした。一方, VD の投与量を減量しても高 Ca 血症が持続するためにパルス療法が継続できない場合や, パルス療法を3カ月続けても PTH が治療開始前の半分以下に低下しない場合は無効と判定し, 患者の同意のもと, PTX を実施した。なおパルス療法終了後は維持療法として $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/day}$ の活性型 VD を投与した。無効例も, PTX を実施するまでは, 血清 Ca 値が 11 mg/dl を超えないかぎり有効例の維持療法と同じ VD の投与を継続した。2群間の有意差検定には student's t-test を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

今回パルス療法を実施した20例の臨床症状は, 骨 関節痛を全例に認めた。全身痒痒感は8例に, 骨折の既往を3例に, 靱帯断裂を1例に, 胸郭変形を1例に認めた。骨 X線検査の異常では, 全例に骨膜下吸収像を認め, 頭蓋骨の salt and pepper appearance は18例に, 脊椎の rugger jersey appearance は16例に認めた。この他に異所性石灰化を認めたものが2例, 大

動脈の石灰化は軽症も含めれば全例に認めた。C-PTH は $23.7 \pm 9.1 \text{ ng/ml}$ ($7.6 \sim 38$), intact-PTH は $1,280 \pm 520 \text{ pg/ml}$ ($740 \sim 2,600$) であった。Alp は1例を除き基準値を超えていた ($716 \pm 500 \text{ IU/l}$, $103 \sim 2,657$)。頸部超音波検査では腫大した上皮小体の1腺を検出したのが1例, 2腺が8例, 3腺が7例, 4腺が4例であった。

パルス療法開始前に, 活性型 VD の投与 ($0.25 \sim 1.0 \mu\text{g/day}$) を5例に行っていた。VD 投与5例の血清 Ca 値は $9.7 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ ($8.1 \sim 10.8$) で, 未投与15例では $9.3 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ ($7.9 \sim 11.4$) で両者に有意差はなかった。Intact-PTH は投与例が $980 \pm 190 \text{ pg/ml}$ ($850 \sim 1,200$), 未投与例が $1,340 \pm 550 \text{ pg/ml}$ ($740 \sim 2,600$) で両者に有意差はなかった。一方, 高 P 血症の治療として沈降炭酸カルシウムの投与 ($2 \sim 4.5 \text{ g/day}$) を8例に行っていた。沈降炭酸カルシウムの投与8例の血清 P 値は $8.0 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ ($6.8 \sim 10.6$), 未投与12例では $7.2 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$ ($4.1 \sim 9.7$) で両者に有意差はなかった。

1回目のパルス療法は14例で有効, 6例で無効であった。有効例でのパルス療法の実施期間は, 平均6.8カ月 ($2 \sim 19$ カ月) であった。しかし, 1回目のパルス療法終了後3例で PTH の再上昇を各2, 4, 9カ月目にきたし, 再発と判定した。再発した3例には, 再度パルス療法を実施し, 3例とも3カ月で PTH は低下した。しかし, 1回目のパルス療法終了後9カ月目に再発した症例では2回目のパルス療法終了後2カ月後に再度 PTH が上昇し, パルス療法は無効と判定した。全症例の平均観察期間は 19 ± 8.1 カ月で, 最終的には初回のパルス療法無効例6例と再発例1例を加えた7例に PTX を実施した。パルス療法の副作用として1例に発疹を認めた, この例のみ同量の calcitriol に変更することでパルス療法を継続できた。なお, 7 mg/dl を超える高 P 血症を呈した症例はなかった。

Fig. 1 は, パルス療法開始3カ月前からの血清 Ca 値の動きを有効例と無効例に分けて示している。高

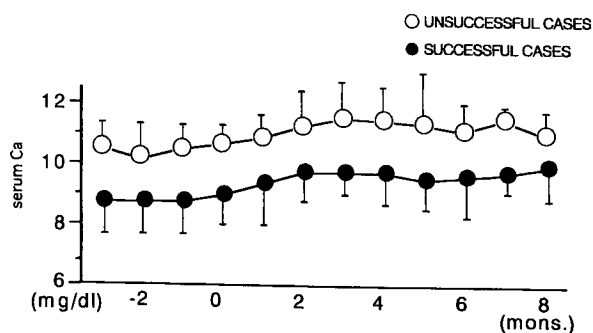


Fig. 1. Changes of serum Ca levels before and after the oral active vitamin D pulse therapy.

Ca 血症 (11.5~12.9 mg/dl) のため 5 例が治療開始後平均 6.8 ± 3.7 カ月 (3~12 カ月) でパルス療法を中止した。有効例でも治療に伴い全例で平均 1.8 ± 1.0 mg/dl の血清 Ca 値の上昇が認められた。無効例では治療開始前から血清 Ca 値は高い例が多く, α -caldiol を減量しても血清 Ca 値は上昇した。有効例では高 Ca 血症になるまでに, PTH や Alp が目標値まで低下していた。

1 回目のパルス療法の有効 14 例と無効 6 例との間に治療開始前の検査値に差があるか検討した。血清 Ca 値は成功例が 8.9 mg/dl, 無効例が 10.6 mg/dl ($p < 0.01$), 血清 P 値はそれぞれ 7.0 mg/dl, 8.7 mg/dl ($p < 0.05$), 血清 Alp 値はそれぞれ 620 IU/l, 860 IU/l ($p < 0.05$), 血清 C-PTH 値はそれぞれ 18.9 ng/ml, 31.2 ng/ml ($p = 0.087$), 上皮小体重量 (成功例は超音波検査結果より推定) はそれぞれ 490 mg, 2,700 mg ($p < 0.005$) であった。

無効例には, PTX を実施したが, 術前画像診断として, CT と ^{99m}Tc -MIBI シンチグラムを, また一部の症例ではさらに MRI を追加した。7 例中 1 例で, 上行大動脈と腕頭動脈の間に位置する縦隔内異所性上皮小体を認めた (Fig. 2)。その他に胸腺内に上皮小体を認めたのが 1 例あった。全例とも摘出した上皮小体の内, 最も小さな上皮小体の約 50 mg 分を, 内シヤントの反対側の前腕屈側の浅層筋群内に移植し

た。各症例での摘出した上皮小体の一番大きな腺腫の重量は 350~3,900 mg で, 500 mg 未満が 2 例で, 5 例は 1,000 mg 以上あった。500 mg 未満の 2 例は, 1 例はパルス療法で再発を繰り返した例で, もう 1 例はパルス療法実施 3 カ月で高 Ca 血症になった例である。この症例は骨痛が強くアルミニウム骨症の合併も疑われたので, 骨生検を術前に行い, アルミニウム骨症が否定されたので PTX を実施した。全例術後合併症はなく, 経過観察中 2°HPT の再発は認めていないが, 術後 intact-PTH が < 50 pg/ml の例を 3 例認めている。

今回, われわれはパルス療法無効例に対しても, 可能な限り活性型 VD を投与した。これにより, 手術直前には血清 Alp 値は平均 337 ± 221 IU/l (128~813 IU/l) 低下した。術後低 Ca 血症による症状を呈した例は 1 例もなかった。術後速やかに経口剤に変更し, 6 例までが術後第 2 病日までに輸液療法から離脱できた。

考 察

現在, 2°HPT の治療方針としては, まず VD の内服で治療し, この治療に対する PTH の反応を考慮し, 不十分な例ではパルス療法を実施するのが一般的になっている。2°HPT に対するパルス療法の作用機序は, 薬理学的濃度の VD で, 減少した上皮小体細胞のビタミン D 受容体を upregulate し, PTH の産生・分泌と上皮小体の細胞増殖を抑制し, さらには Ca sensing receptor の異常を是正することにある⁵⁾ われわれの症例は, VD の投与は 5 例のみで, 15 例では無治療であったが, かなり進行した 2°HPT と判断して直ちにパルス療法を実施した。今回, パルス療法の実施基準を独自に設定したが, PTH に関しては, やや高かったかもしれない。Fukagawa ら¹⁾ は intact-PTH が 400 pg/ml を超えればパルス療法の適応と述べている。彼らはまず intact-PTH が 250 pg/ml を超えた時点で VD の経口投与を行い, それにもかかわらず PTH が上昇する例にパルス療法を実施している。われわれは 2°HPT の厳密な管理を早期より行っていなかった点を反省しなければならない。また, 彼らはパルス療法の目標を intact-PTH は 250 pg/ml 以下かつ Alp は 100 IU/l 以下に設定している。われわれのパルス療法終了の判断基準も彼らよりやや高めであったが, これはパルス療法の副作用である高 Ca 血症を避けるためであった。

今回の検討では, パルス療法の有効率は 1 回目で 70% であったが, 有効率の低さは 2°HPT の進行例がわれわれの症例に多かったためと考える。エコーで上皮小体の直径が 1 cm を超えるか, 500 mg を超える例ではパルス療法が無効であるとの報告がある^{6,7)}

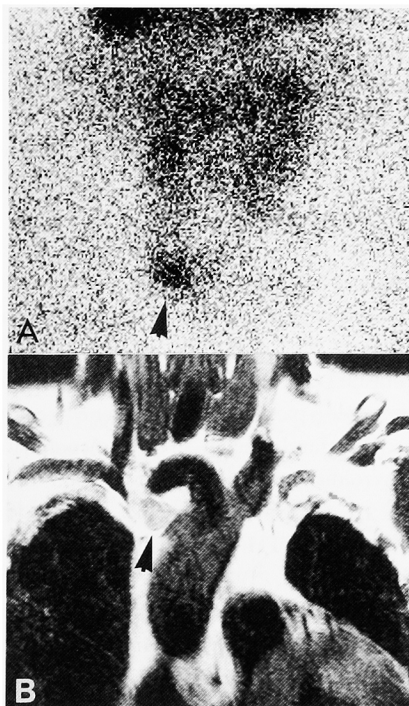


Fig. 2. A: ^{99m}Tc -MIBI scintigram showed abnormal accumulation inferior to the right lobe of thyroid (arrowhead). B: MRI showed a tumor between ascending aorta and brachiocephalic artery (arrowhead).

今回の検討でも、1回目のパルス療法が無効だった6例中5例までが500 mg以上の上皮小体が存在し、これらはすべて組織学的に結節性過形成だった。大きな上皮小体ほど組織学的に nodular hyperplasia もしくは monoclonal な増殖を示し、かつ血清 Ca 値や血清 calcitriol 濃度に関係なく PTH を分泌すると報告されている⁸⁾。大きな上皮小体をもつ 2°HPT は最初から PTX もしくは PEIT を実施した方がよいのかもしれない。

上皮小体のサイズと血中 PTH 濃度は相関すると報告されている⁹⁾。われわれの検討ではパルス療法の有効例と無効例とで、上皮小体重量は有意差があったにもかかわらず、C-PTH に関しては有意差を認めなかった。C-PTH の代謝 排泄は腎不全患者では個体差が大きいとされ¹⁰⁾、このことが、今回の検討で有意差がでなかった原因かもしれない。

われわれは PEIT の経験がないので、パルス療法無効例に対しては、PTX を選択している。今回 PTX 施行7例の術後経過観察期間は、平均16±6カ月(3~24カ月)であるが、intact-PTH が<50 pg/ml の絶対的上皮小体機能低下症例を3例に認めている。この原因として、移植片の量の不足もしくは生着不良が疑われる¹¹⁾。観察期間中低回転性骨病変は認めていないが、今後厳重に観察する予定である。また、2°HPT の再発も認めていないが、再発についても厳重に観察する必要がある。

今回7例に PTX を実施したが、パルス療法中止後も高 Ca 血症に注意しながら可能なかぎり通常の活性型 VD の内服を継続した。これは、不完全ながらも 2°HPT を抑制することを目的としたが、投与中血清 Alp 値の再上昇はおこらなかった。われわれの以前の報告¹²⁾および今回の検討から、PTX 20例の手術前の血清 Alp 値と術後のグルコン酸カルシウム投与量との間には $R=0.77$ の正の相関を認めた。術前に少しでも高回転性骨病変進展を抑制することで、術後の低 Ca 血症の危険性が減少し、術後 Ca 製剤の経静脈的投与から早期に経口投与に変更できるものと考ええる。術後の Ca 管理を考慮すると、パルス療法無効例でも術前の活性型 VD の少量投与は有用かもしれない。

結 語

1. 2°HPT 20例に活性型 VD のパルス療法を実施した。13例に有効であり保存的に治療が可能であったが、無効の6例と、1例が再発を繰り返すため最終的に7例に PTX を実施した。

2. パルス療法有効例でも、治療に伴い全例で平均 1.8 ± 1.0 mg/dl の血清 Ca 値の上昇が認められた。

3. パルス療法無効例は有効例と比較して、有意に上皮小体が大きかった。また、血清 Ca, P, Alp も

有意に高かった。

4. PTX を実施した7例では、5例までがその最大の上皮小体が1 g を超え、組織学的に結節性過形成を呈した。

5. PTX 直前まで可能なかぎり活性型 VD を投与して、血清 Alp を低下させた。術後の経静脈的 Ca 投与量は術直前の血清 Alp と相関し、Alp を下げることによって、術後の血清 Ca の管理が容易であった可能性がある。

文 献

- 1) Fukagawa M and Kurokawa K: Pathogenesis and medical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* **13**: 73-77, 1997
- 2) Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, et al.: Reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* **46**: 1110-1117, 1994
- 3) 小野利彦, 岩元則幸: 二次性上皮小体機能亢進症の手術における問題点. 腎と透析 **30**: 903-906, 1991
- 4) 井上聖士: 人工透析患者の手術—副甲状腺摘出術. 関節外科 **16**: 565-572, 1997
- 5) Akizawa T, Fukagawa M, Koshikawa S, et al.: Recent progress in management of secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2**: 558-565, 1993
- 6) Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al.: Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* **68**: 221-228, 1994
- 7) Tominaga Y and Takagi H: Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **5**: 336-341, 1996
- 8) Arnold A, Brown MF, Urena P, et al.: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* **95**: 2047-2053, 1995
- 9) Indridason OS, Heath H 3rd, Khosia S, et al.: Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* **50**: 1663-1671, 1996
- 10) 井上聖士, 藤田嘉一, 生駒文彦, ほか: 慢性腎不全における C-PTH の半減期の検討. 日内分泌会誌 **63**: 651-656, 1987
- 11) Tominaga Y, Johansson H, Johansson H, et al.: Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. *Surg Today* **27**: 787-792, 1997
- 12) 江原英俊, 山本修美, 小林克寿, ほか: 慢性腎不全による続発性上皮小体機能亢進症13例. 透析 **23**: 723-727, 1990

(Received on July 27, 1999)
(Accepted on December 29, 1999)